

# Подагра в истории человечества

М.С. Елисеев<sup>1</sup>, Я.И. Кузьмина<sup>1</sup>, Е.Л. Насонов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а  
<sup>2</sup>ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A  
<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of the Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

**Контакты:** Елисеев Максим Сергеевич, [elicmax@yandex.ru](mailto:elicmax@yandex.ru)  
**Contacts:** Maxim Eliseev, [elicmax@yandex.ru](mailto:elicmax@yandex.ru)

**Поступила** 14.05.2024  
**Принята** 14.05.2024

Подагра имеет самую богатую историю среди всех ревматических болезней. Название этого самого древнего из описанных заболеваний опорно-двигательного аппарата на протяжении долгого времени не только определяло факт поражения суставов, но и было синонимом сильнейшей боли, хотя сама болезнь намного старше человечества и берет свое начало с доисторических времен. С появлением человека на Земле подагра начинает влиять на исторический процесс и становится неотъемлемой его частью. Еще с давних времен было замечено, что подагрой часто страдали знаменитые короли, императоры, полководцы, адмиралы и философы, музыканты и художники, ученые и писатели. Причину заболевания видели в малоподвижном образе жизни, переедании, злоупотреблении вином при значительной умственной нагрузке. В настоящее время трудно представить наш мир без этого заболевания, столь тесно переплетющегося с историей человечества.

**Ключевые слова:** подагра; мочевая кислота; история медицины; история подагры

**Для цитирования:** Елисеев МС, Кузьмина ЯИ, Насонов ЕЛ. Подагра в истории человечества. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(3):254–261.

## GOUT IN HISTORY OF HUMANITY

Maxim S. Eliseev<sup>1</sup>, Yanina I. Kuzmina<sup>1</sup>, Evgeny L. Nasonov<sup>1,2</sup>

Gout has the richest history of all rheumatic diseases. The name of this most ancient of the described diseases of the musculoskeletal system for a long time not only determined the fact of damage to the joints, but was also synonymous with severe pain. Although the disease itself is much older than humanity and dates back to prehistoric times, it was with the advent of man on Earth that gout began to influence the historical process and became an integral part of it. Since ancient times, it was noticed that famous kings, emperors, generals, admirals and philosophers, musicians and artists, scientists and writers often suffered from gout. The cause of the disease was seen in a sedentary lifestyle, overeating, and abuse of wine with significant mental stress. And now it is difficult to imagine our world without this disease, which is so closely intertwined with the history of humanity.

**Key words:** gout, uric acid, history of medicine, history of gout

**For citation:** Eliseev MS, Kuzmina YaI, Nasonov EL. Gout in history of humanity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(3):254–261 (In Russ.).

**doi:** 10.47360/1995-4484-2024-254-261

Подагра является одним из самых древних заболеваний у животных: первым живым существом, у которого была «диагностирована» подагра, является динозавр [1]. При раскопках костей тиранозавра (*Tyrannosaurus Rex*) были выявлены эпифизарные эрозии I и II плюсневых костей, которые по всем признакам соответствовали таковым при подагре. Что же касается человека, то, по одной из теорий сотворения мира и зарождения человечества, история появления человека разумного связана непосредственно с мочевой кислотой (МК). Согласно теории, формирование современных видов начинается в эпоху среднего миоцена, порядка 11–16 млн лет назад. На смену динозаврам пришли травоядные. Тогда же в период миоцена обилие растительности позволило травоядным становиться крупнее, а появление хищников, которые были быстрее и выносливее, позволило им завоевывать обширные пространства. Все это сопровождалось появлением одних и исчезновением других видов. В разгар этой борьбы за существование важным событием стало исчезновение у гоминид фермента уриказы. Предположительно, к этому привели три критические мутации в гене уриказы у непосредственного предка человека и у высших приматов в целом (шимпанзе и гориллы),

которые постепенно привели к потере энзима. Две из них — нонсенс-мутации (точечные мутации, приводящие к появлению стоп-кодона, кодирующего терминацию трансляции) с участием кодонов 33 и 187, а третья — сплайсинговая мутация в акцепторном участке экзон 3 [2, 3]. В результате этого промоторная часть гена полностью деградировала, и со временем закрепленные в ряду поколений мутации привели к тому, что для людей и некоторых других высших приматов уриказа была полностью потеряна. Возможно, это действительно знаковое событие в ревматологии: без него не было бы подагры — ключевого на протяжении тысячелетий для врачей планеты заболевания суставов, и ревматологи, врачи общей практики и хирурги потеряли бы значительную часть пациентов.

Существует гипотеза, что утрата уриказы нашими отдаленными предками (на сегодняшний день из высших млекопитающих только человек и человекообразные обезьяны лишены его) способствовала стимулированию работы мозга МК, концентрация которой за счет мутаций многократно возросла. В результате «допинговый» эффект МК мог быть причиной постепенной сапиенизации гоминид, а также повышения артериального давления и накопления жира

за счет метаболизма фруктозы, способствуя их выживанию в условиях изменяющегося климата в «ледниковые периоды» [4]. В 1981 г. В.Н. Ames и соавт. [5] представили гипотезу, согласно которой именно МК в нормальной для человека концентрации, которая в несколько раз выше, чем у иных млекопитающих, является основным выработавшимся в процессе эволюции в организме приматов естественным антиоксидантом, пришедшим на смену «дефицитному» при смене климата витамину С. Это обеспечивало защиту от воздействия свободных радикалов, окислительного стресса, онкологической патологии и, как стало известно сейчас, развития деменции и нейродегенеративных заболеваний [5]. Расплатой за эти блага стала гиперурикемия и связанные с ней заболевания, первой в ряду которых стоит подагра.

Как характерно для многих исторически сложившихся медицинских терминов, суть подагрического процесса во многом открывает название заболевания. Термин происходит от греческого слова *podagra*, в переводе — «капкан для ног». Как острые зубья капкана моментально впиваются в плоть, так и внезапная сильнейшая боль овладевает несчастным в момент подагрического приступа, чаще всего поражая суставы стопы. Латинское название заболевания *gout* произошло от «*gutta*» (капля) и отражает представление о том, что оно является следствием постепенного злобного вливания (по капле).

Подагра была описана первой из всех ревматических нозологий. Египтяне определили подагру как отдельное заболевание не позже 2640 г. до н. э. (ссылки на нее имеются в самых ранних медицинских текстах), а самое раннее достоверное доказательство наличия у больного подагры было найдено в 1910 г., когда мумия человека была раскопана возле храма в Филе (Верхний Египет) [6]. Существуют два самых старых из известных донные фундаментальных медицинских манускриптов (папирус Эберса, датированный, как предполагается, как минимум XVI веком до нашей эры, и папирус Эдвина Смита, также относящийся к середине-концу II тысячелетия до нашей эры), но основанных на много более ранних материалах, известных с Древнего и даже Раннего царства, которые содержат как описание подагры, так и способы ее лечения. А автором папируса Смита считается отец медицины — Имхотеп.

Гиерон Сиракузский, страдавший подагрой тиран Сиракуз, благоволивший грекам и ценивший образованность, уже в V в. до н. э. знал о связи между камнями в мочевом пузыре и болезнью суставов. Чуть позже Гиппократ (около 460 г. до н. э. — около 370 г. до н. э.) описал основные клинические признаки заболевания, отметил взаимосвязь между малоподвижным образом жизни, излишествами в пище, винопитием и усилением сезонных приступов болезни, развитием заболевания после полового созревания у мужчин и наступления менопаузы у женщин, а также предположил влияние наследственности. Он же успешно использовал при лечении подагры растение Безвременник осенний (*Cólichicum autumnále*), произрастающее в Древней Колхиде и используемое в качестве слабительного средства или яда.

Подагра, вернее свинцовая подагра, рассматривается в качестве одной из причин падения Римской империи. Помимо огромного количества вина, потребляемого римлянами, пользование кухонной утварью из свинца могло наносить непоправимый вред, вызывая свинцовую инток-

сикацию. Свинец ингибировал канальцевую секрецию МК, и исследование скелетов римлян поддерживает концепцию пандемии свинцовой подагры среди аристократов Римской империи.

Одиозный царь Ирод Великий (73/74 г. до н. э. — 4 г. н. э.), назначенный римским сенатом управлять Иудеей, долгое время страдал и умер от болезни, симптомы которой вызывали множество слухов, нашедших отклик в произведениях искусства. Вдохновленный картиной Гюстава Моро «Саломея, танцующая перед Иродом», в 1893 г. Оскар Уайлд опубликовал пьесу «Саломея», долгое время запрещенную из-за вольной трактовки Библейской трагедии. Спустя дюжину лет состоялась премьера одноименной оперы Рихарда Штрауса, использовавшего для либретто текст Уайлда, где он изобразил Ирода в своей классической опере «Саломея». Оперный Ирод изображен истериком и психопатом, что полностью соотносится с реальным дошедшим до нас описанием его болезни, характеризующейся слабоумием, галлюцинациями, паранойей, алкоголизмом (из-за чрезмерного употребления императорского вина, содержащего огромные количества свинца), жестокостью, судорогами и бесплодием; в различных интерпретациях у него наблюдались спонтанные падения, озноб, дрожь, жажда, забывчивость, сонливость, которые, как результат тяжелого поражения почек и нервной системы, могут быть опосредованы хронической свинцовой интоксикацией и очень часто сопровождаются наличием «свинцовой» подагры [7]. Хотя эта теория не единственная, а подагра как таковая у правителя не упоминается, если она верна, то следует задаться вопросом, насколько иной могла бы быть история, если бы Ирод Великий был воздержан в винопитии?

Еще одна библейская легенда, напротив, рассказывает о чудесном исцелении подагры. Согласно римскому историку Прокопию, у правителя (топарха) Эдессы, включенной в начале I в. н. э. в состав Римской империи, Абгара, находившегося в преклонном возрасте, развился сильнейший приступ подагры [8]. Будучи ограниченным в способности передвигаться и мучимый нестерпимой болью, он повелел собрать наилучших лекарей со всей земли, искушенных в лечении подагры. Вскоре, однако, он разочаровался в их способностях, так как какого-либо действенного средства ими предложено не было, и мучения продолжались. Тогда же, прослышав о чудесном целителе из Иудеи Иисусе, он отправил к нему письмо, в котором умолял того покинуть Иудею и провести жизнь в Эдессе, рядом с собой. Ответное послание Иисуса, хоть и содержало отказ, объясняло его причину необходимостью свершить предначертанное, но сулило Абгару и полное исцеление, и защиту города от варваров. Получив ответ от Христа, Абгар освободился от страданий: по одной из версий, Христос отправил к нему ученика Фаддея, который наложил на Абгара руки и именем Иисуса «вылечил его без лекарств и трав...».

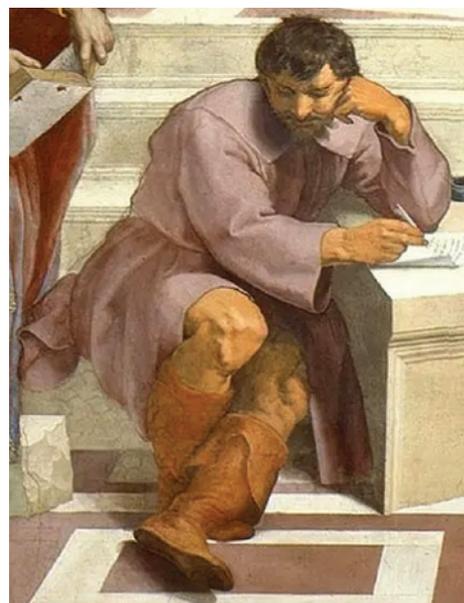
Однако на протяжении многих веков исследования при подагре ограничивались в основном описанием ее клинической картины, а само заболевание было предметом шуток и насмешек благодаря частому развитию «адовых» мук, испытываемых больным, у знати из-за порочного потребления вина и обжорства, о чем свидетельствует множество карикатур, героями которых были пациенты с подагрой (рис. 1). Поэтому часто подагру называют еще и «болезнью изобилия».



**Рис. 1.** Карикатура Генри Уильяма «Происхождение подагры» (1815 г.). На данной иллюстрации подагра представлена в виде демона, терзающего музыканта раскаленным металлом

Интересно также, что подагра оказала свое влияние и на искусство: страдания на лицах, изображенных на алтарной стене Сикстинской капеллы (фреска «Страшный суд») Микеланджело Буонаротти (1475–1564), одного из величайших художников итальянского Возрождения, — отображение собственных мучений автора, страдавшего подагрой и описавшего острый приступ боли в стопе в своих письмах [9]. Есть мнение, что фигура Гераклита на фреске «Афинская школа» Рафаэля Санти (1483–1520) — портрет Микеланджело, а узлы над коленными суставами Гераклита не иначе как подкожные тофусы (рис. 2). Как и в случае с римлянами, рацион гения, возможно, включал вино из свинцовой посуды, а другой вероятный путь интоксикации — наличие свинца в используемой художником краске. Однако все это остается гипотезой, тем более что описываемый Микеланджело приступ артрита произошел в 80-летнем возрасте, и многолетнее отравление свинцом плохо соотносится и с долголетием гения (он дожил до 89 лет, что для того времени было колоссальным сроком).

Известно, что подагру называют и болезнью королей. Очевидно, что исторические документы, содержащие жизнеописания венценосных семей и знати Средневековья, хотя и включают информацию об их возможных недугах, не являются медицинскими, а любая информация ограничена знаниями о болезнях многовековой давности. В этой связи максимально интересна объективная оценка, возможность которой, как ни парадоксально, стала реальной спустя сотни лет после смерти исследуемых. Весьма занимателен в этой связи «Проект Медичи», целью которого была реконструкция здоровья и образа жизни членов одной из самых влиятельных семей Италии эпохи Возрождения [10]. Несметные богатства семьи давали возможность, не занимая конкретных должностей, контролировать правительство, а покровительство науке и искусствам помогало творить Микеланджело, Леонардо да Винчи, Боттичелли, Галилею и Бенвенуто Челлини. В рамках проекта было изучено 15 захоронений семьи, включая 9 детей.



**Рис. 2.** Гераклит (фрагмент фрески Рафаэля Санти «Афинская школа» (итал. La Scuola d'Atene), 1510–1511). Видны крупные подкожные образования в области коленных суставов, похожие на тофусы

Результаты палеопатологического исследования дополнили богатые документальные архивы, которые были досконально изучены и опубликованы флорентийским врачом-историком Гаэтано Пьераччини в 1986 г. Эти прямые и косвенные источники были проанализированы с целью выяснить наличие заболеваний, которые рецидивировали из поколения в поколение аристократической семьи. Подагру в отношении Медичи можно было бы назвать семейной болезнью: сообщается о «подагре» у принадлежащих роду Козимо I (1519–1574), Фердинанда I (1549–1609), кардинала Карло (1596–1666), Лоренцо (1599–1648), Козимо II (1590–1621), кардинала Карло Джованни (1611–1663), принца Маттиса (1613–1667), кардиналов Леопольдо (1617–1675) и Франческо Марии (1660–1711). Наконец, Пьеро Медичи (1416–1469) носил прозвище «Подагрический». Но реальность могла быть несколько иной. Исследование обнаруженных скелетов продемонстрировало доказательства наличия артрита у Козимо Старшего (1389–1464), Пьеро «Подагрического», Козимо I, Великого герцога Тосканы, его сына Фердинанда I, третьего Великого герцога Тосканы и кардинала Карло Джованни. Наличие подагры не вызывало сомнений лишь у Фердинанда I, страдавшего, согласно историческим документам, подагрой с 33-летнего возраста вплоть до самой смерти. В 1582 г. он написал своему брату великому герцогу Франческо I, что он был прикован к кровати или стулу, потому что «...какой-то катар упал на левую ногу. Милостью Божией, пусть это не будет подагра...». В 1591 г. придворный врач Джулио Анджели точно описывает типичный приступ подагры у своего знаменитого пациента: «Вчера подагра начала щипать большой палец левой ноги великого князя, а затем продолжила быстро продвигаться вперед! За ночь палец ноги опух, воспалился и разболелся». Приступы описывали у Фердинанда I и позднее, но важно, что изучение скелета выявило характерные для подагры

повреждения левой стопы герцога той же локализации: кавитации, эрозии межфалангового сустава большого пальца стопы, дефект с частичным разрушением и субхондральным уплотнением околосуставной и суставной поверхности, а рентгенография – явный склеротический край, который затрагивал обе кости. Помимо высоковероятного наличия у него генетических предпосылок к развитию заболевания, ожирения, документально подтвержденного начиная с 41-летнего возраста, анализ стабильных изотопов углерода и азота скелета показал, что пищевой рацион Фердинанда был пресыщен мясом (об этом свидетельствовало высокое содержание азота, характерное для плотоядных животных) и морепродуктами (высокий уровень углерода). Этот изотопный профиль хорошо соотносится с упомянутыми приступами артрита, данными палеонтологического и рентгенологического обследования Фердинанда I. Интересно, что, помимо подагры, у него были выявлены признаки идиопатического гиперостоза скелета, который, как и подагра, ассоциируется с высоким социальным статусом, включая священнослужителей, ожирением, сахарным диабетом 2-го типа, потреблением большого количества мяса и рыбы [11]. Возможно, это предопределяет частое сочетание этих заболеваний [12]. Изменения, характерные для идиопатического гиперостоза скелета обнаружены и у других Медичи (Козимо Старшего и Козимо I), но не меньший интерес представляют совершенно иные случаи из истории этого семейства. Как показали исследования скелета, рентгенологические изменения и результаты генетического анализа у Козимо Старшего, Козимо I и даже Пьеро «Подагрического» они не были следствием подагры, а являлись проявлениями ревматоидного артрита (РА). Так, термин «подагра» в те времена объединял в себя едва ли не любые заболевания суставов, а о различиях между «подагрой» и «ревматизмом» стали упоминать лишь в XVII веке.

R. Vianucci и соавт. [13] сообщают о случае раннего начала подагры у Гвидобальдо I да Монтефельтро (1472–1508), третьего герцога Урбино из рода Монтефельтро. Скелетные останки Гвидобальдо и членов его семьи были эксгумированы в 2000 г. Результаты анализа останков были сопоставлены с известными фактами о семействе. Получив герцогскую корону в 10-летнем возрасте после смерти отца, герцога Федерико II (1422–1482), Гвидобальдо уже в юности освоил ремесло кондотьера (военачальника, возглавлявшего наемные отряды защитников городов, коммун и т. д.), но прославили его не множественные походы и сражения, а меценатство и, в частности, покровительство молодому Рафаэлю. Хотя никаких признаков поражения скелета у Гвидобальдо обнаружено не было, из текстовых источников известно, что приступы подагры стали возникать у него, начиная с 17-летнего возраста, у полностью здорового и крепкого физически юноши. Он пытался скрыть болезнь, занимался спортом, но начиная с 1499 г. подагра очень быстро прогрессировала, тяжелейшие приступы артрита происходили каждые три недели, а к концу жизни он уже не вставал с кровати даже в короткие периоды между приступами артрита. В 1506 г. опекаемый Гвидобальдо Рафаэль написал портрет своего покровителя, на котором при внимательном рассмотрении можно разглядеть отображенные художником небольшие тофусы в области конъюнктив. Помимо этого, у Гвидобальдо имелась эректильная дисфункция, которая, как известно, нередкий спутник подагры [14]. У его отца,



**Рис. 3.** Федерико да Монтефельтро с сыном Гвидобальдо (Педро Берругет, 1470–1480 гг.; Национальная Галерея Марке, Урбино). На картине отчетливо видны воспаленные суставы левой кисти и подкожные тофусы в области этих суставов

Федерико II, помимо литературных свидетельств о наличии подагры, были выявлены и костные изменения в первой левой плюсневой кости, соответствующие подагре. Характерная поза с вытянутой в положении сидя ногой на одном из его портретов указывает на вероятный артрит коленного сустава, а на другом видны подкожные тофусы и признаки артрита суставов левой кисти (рис. 3).

Изучение скелетов не ограничивается отдельными семьями. В рамках проекта «После чумы: здоровье и история в средневековом Кембридже» были проанализированы скелетные останки взрослых людей ( $n=177$ ) периода классического/позднего Средневековья [15]. Были исследованы скелеты, захороненные на нескольких кладбищах. Из них 50 скелетов находились на приходском кладбище, где хоронили большинство горожан. Этот приход был смешанным в социально-экономическом отношении, но в основном более бедным, чем город в целом. Похороненные в больнице Св. Иоанна Богослова ( $n=69$ ) представляли собой преимущественно воспитанников благотворительной больницы, а похороненные в монастыре августинцев ( $n=21$ ) – духовенство и относительно богатых мирян. В могильнике, связанном с частной церковью в Черч-Энд в Черри-Хинтоне ( $n=37$ ), напротив, хоронили сельскую бедноту. Исследование было ограничено взрослыми людьми ( $>18$  лет на момент смерти), у которых присутствовала хотя бы одна первая плюсневая кость. В рамках анализа была тщательно исследована каждая суставная

поверхность, в том числе кистей и стоп. При выявлении литических изменений суставных поверхностей проводился дифференциальный диагноз. Соответствующие хронической тофусной подагре изменения были выявлены у 3% (6 из 177) лиц, похороненных в одном из трех могильников в Кембридже. Самый высокий уровень заболеваемости был выявлен у лиц, похороненных в монастыре августинцев (14%, 3 из 21: монахи – 2 из 11; богатые миряне – 1 из 10), за ними следовали похороненные в больнице Св. Иоанна (3%; 2 из 69) и приходской церкви Всех Святых у Замка (2%; 1 из 50). Ни у одного из тех, кто был похоронен на сельском приходском кладбище, признаков подагры не обнаружили. Это и другие схожие исследования установили, что реальная, а не литературная подагра была довольно частым недугом того времени, и вероятность ее приобретения действительно напрямую зависела от принадлежности к знати и духовенству.

Логично, что к подагре было приковано пристальное внимание врачей. Среди наиболее ярких, но редко упоминаемых работ, подробно описывающих этиологию, признаки, симптомы, эпидемиологию, лечение и профилактику этого недуга, – более чем тысячелетней давности медицинская 25-томная энциклопедия врача Разеса (865–925 гг. н. э.) иранского происхождения. Разес описал заболевание как состояние, при котором исходно поражается один сустав, чаще большой палец стопы, характеризуется его отеком и болью. Он предложил лечить заболевание как можно скорее, чтобы предотвратить развитие хронического артрита, при котором вовлекаются новые суставы, которые постепенно становятся жесткими и временами превращаются в каменистые структуры (тофусы), что соответствует современной концепции прогрессирования подагры [16]. Разес указал, что подагра реже встречается у женщин и детей по сравнению с мужчинами, а заболеваемость среди богатых людей значительно выше, чем среди других социально-экономических классов. Уже тогда он предполагал, что причиной болезни является аномальная жидкость, которая достигает суставов через кровообращение. Разес отмечал, что образ жизни и привычки, такие как обжорство, гиперактивность и употребление вина, могут усугублять боль, в некоторые сезоны, например весной и осенью, заболевание становится более тяжелым. Одним из лучших лекарств от подагры он считал Суранджан, средство на основе безвременника. Однако он указывал и на то, что применение Суранджана сопряжено с широким спектром побочных эффектов, включая желудочно-кишечные расстройства.

Интересно, что первое упоминание об использовании экстракта безвременника для лечения артритов восходит к уже упомянутому папирусу Эберса. Гипократ связывал эффективность колхицина с его мощным слабительным действием, считая, что при этом происходит «очищение» организма. Использовал колхицин для лечения подагры и Клавдий Гален (129 – ок. 199–216 гг. н. э.). Гален лечил от подагры императора Луция Септимия Севера, облегчая его состояние также посредством диеты, гимнастики и радоновых омовений. Спустя несколько столетий появилось более предметное описание применения колхицина другим греческим врачом, Александром Траллесским (525–605 гг. н. э.). Его сочинение «Therapeutica» (одна из 12 глав посвящена подагре) имело большое влияние на развитие медицины в Византии и арабском мире. Он изучил множество вариантов применения экстракта

корнелуковиц *Colchicum variegata* (безвременник пестрый или луговой шафран), близкородственного безвременнику осеннему. Получаемый им экстракт он называл гемодактилем и рекомендовал его использование при приступе подагры: «больные избавляются от боли сразу, потому что это лекарство устраняет токсичный материал с фекалиями, и больной может ходить» [17]. Азий Амидский (502–572), еще один христианский врач из Византии, вероятно, был первым, кто ясно понял, что терапевтические эффекты колхицина не связаны с его действием на желудочно-кишечный тракт. Из-за узкого терапевтического окна и мощного слабительного эффекта использование колхицина в течение длительного времени было практически прекращено.

Период нового времени позволил нам постепенно накапливать знания о реальной природе подагры, и это происходило много быстрее, чем ранее. В 1679 г. Антони Ван Левенгук (1632–1723 гг.) зарисовывает кристаллы при просмотре содержимого подагрического тофуса при помощи созданного им же микроскопа. Он не может идентифицировать их и определить химическую структуру, однако это самые ранние зарегистрированные рисунки кристаллов уратов [18]. А с изобретением поляризационной микроскопии появилась возможность выявлять кристаллы моноурата натрия (МУН) в синовиальной жидкости и различных тканях. Так, например, в 2004 г. Валентина Александровна Насонова (1923–2011) впервые выявила отложения кристаллов МУН в биоптатах слизистой оболочки желудка [19].

Максимально точно описал клинику подагры Томас Сиденгам в своей работе «Трактат о подагре» (1624–1689), считающейся классической: «Жертва ложится спать и спит в хорошем здравии. Приблизительно в два часа утра он пробужден тяжелой болью в большом пальце ноги; реже – в пятке, лодыжке или своде стопы. Эта боль походит на боль при дислокации. <...> Он не может перенести вес постельного белья. <...> Ночь проведена в пятке и бесконечном изменении положения...» [20]. Сиденгам скептически относился к возможностям терапии, считая нереальным влиять на течение приступа артрита доступными тогда методами, включая средства местного применения и холод. Это относилось и к слабительным средствам. «Я уверенно утверждаю, что большая часть тех, кто предположительно умерли от подагры, умерли от медицинского вмешательства, а не от болезни...». Его авторитет был важным аргументом для подтверждения мнения о высокой опасности применения колхицина. Наиболее популярным средством лечения подагры тогда, да и, по сути, вплоть до середины XX века, начиная с греко-римского периода истории, было лечение природными минеральными водами (санаторно-курортное лечение) и изменение образа жизни. Например, адмирал Нельсон, которого во время армейской карьеры беспокоили частые мучительные приступы подагры, во время пребывания на Мальте, перейдя на диету, состоящую из молока, овощей и воды, через несколько месяцев после воздержания от любой животной пищи полностью избавился от приступов [21].

Спустя столетие, в 1776 г., шведский аптекарь и химик Карл Вильгельм Шееле (1742–1786) открыл МК, получив ее из камней в почках, а в 1797 г. английский ученый Уильям Хайд Волластон (1766–1828) выяснил, что мелоподобные отложения в подагрических узлах (тофусы) состоят из солей МК – урата натрия, что было принципиально важным для поиска причин подагры. Объектом исследования

стали тофусы собственного уха ученого [22]. Его дядя, Уильям Геберден (1710–1801), первым описал узелки на пальцах кистей, впоследствии названные в его честь, отметив, что они не являются проявлением подагры: «Что это за маленькие твердые бугорки размером с горошину, которые часто можно увидеть на пальцах, особенно немного ниже их вершины, возле сустава? Они не имеют никакой связи с подагрой, поскольку обнаруживаются у людей, никогда ею не болевших; они сохраняются на всю жизнь; и почти никогда не сопровождаются болью или склонностью к образованию язв, скорее некрасивы, чем неудобны, хотя они должны быть некоторым небольшим препятствием для свободного использования пальцев» [21]. Он же указывал на неэффективность водолечения при подагре.

Примерно в это же время вновь стали обращать внимание на колхицин. Личный врач императрицы Австрии Антон фон Штерку (1731–1803) проводил эксперименты на собаках для создания протоколов дозирования колхицина и применял его для лечения «водянки», используя слабый диуретический эффект. Но не врач, а коммерсант стал в итоге пионером пропаганды терапии подагры колхицином. Николас Хассон, придворный офицер короля Франции, с коммерческой целью разработал «секретное» средство от подагры «Eau Medicinale», главным ингредиентом которого был колхицин [23]. Среди потребителей средства было множество известных людей, в том числе Бенджамин Франклин (1706–1790), политический деятель, философ, писатель и ученый, увы, страдавший подагрой. Он с хорошим эффектом принимал «Eau Medicinale», и именно ему приписывают ввоз колхицина в Америку и популяризацию этого средства. Вскоре, в 1820 г., Пьер-Жозеф Пеллетье (1788–1842) и Жозеф Бьенэме Кавенту (1795–1877), французские химики и фармацевты, основатели химии алкалоидов, выделили колхицин.

В середине XIX в. английский терапевт Альфред Гаррод (1819–1907) показал, что основным патогенетическим фактором, обуславливающим развитие подагры, является повышенный уровень МК сыворотки крови и ее кристаллов [24, 25]. Не имея способа измерения уровня МК, он использовал придуманный им полуколичественный метод ее определения, опуская на 18–48 часов льняную нить в сыворотку крови. Образующиеся на нити кристаллы МК впоследствии можно было взвесить. Он высказал в дальнейшем подтвердившееся мнение о том, что кристаллы урата натрия не следствие, а причина подагрического воспаления. В 1899 г. немецким врачом Максом Фрейдвайлером был проведен опыт, показавший, что внутрисуставное введение кристаллов уратов натрия приводит к развитию артрита [26]. Результаты дальнейших исследований подтвердили, что подагра — единственная болезнь, для которой характерно образование состоящих из кристаллов МК тофусов. Так, в 1900 г. В. Хис обнаружил, что подкожное введение кристаллов МУН кроликам сопровождается образованием узелков с гистологическими характеристиками тофуса. Также Гаррод впервые дифференцировал подагру и РА, сделав первые шаги в направлении создания классификации ревматических болезней.

В 1882 г. химик Иван Яковлевич Горбачевский (1854–1942) синтезировал МК из глицина, а в 1891 г. предложил теорию образования МК непосредственно в организме, открыв фермент ксантиноксидазу, ключевой в синтезе МК. Это достижение имело огромное значение, поскольку в то время доминировала виталистическая теория, предполага-

ющая наличие в животных организмах нематериальной сверхъестественной силы, управляющей жизненными процессами. Согласно теории, вещества, свойственные живому организму, не могут быть получены искусственным путем вне его пределов. Ученый постулировал главенствующую роль МК в развитии подагры и заболеваний почек, а также высказал мысль, что нарушения при ее выведении из организма связаны с изменением метаболизма белков.

В начале XX в. (в 1913 г.) ученые Гарвардского университета Отто Фолин (1867–1934) и сотрудница возглавляемой им лаборатории Уилли Гловер Денис (1879–1929), одна из первых выдающихся женщин-биохимиков и физиологов, разрабатывают колориметрический метод определения концентрации МК в сыворотке крови, что позволило контролировать ее уровень у больных подагрой. С различными модификациями данный метод, при котором МК окрашивается в голубой цвет, соединяясь с реактивом, используется и сейчас, являясь основным в клинической практике. Его исследования явились важным этапом формирования концепции метаболизма белков, без которого синтез МК в организме невозможен.

В 1961 г. Даниель Маккарти и Джозеф Холландер подтвердили главенствующую роль кристаллов уратов в развитии подагрического воспаления, возбудив интерес к вопросу о диагностической ценности выявления кристаллов МУН в синовиальной жидкости, в том числе внутри макрофагов в результате фагоцитоза. Сегодня выявление кристаллов МУН в синовиальной жидкости или тофусах при поляризационной микроскопии — золотой стандарт диагностики подагры.

Однако когда поляризационная микроскопия по тем или иным причинам не помогает выявить кристаллы МУН в синовиальной жидкости, на помощь приходят другие методы диагностики. Наравне с сонографией для верификации диагноза подагры начал использоваться новый метод лучевой диагностики — двухэнергетическая компьютерная томография (ДЭКТ). В 1969 г. инженером-физиком Г.Н. Хаунсфилдом был создан первый компьютерный рентгеновский томограф, так называемый ЕМІ-сканер, а уже в 1972 г. совместно с J. Ambrose ими был представлен новый инструментальный метод диагностики — компьютерная томография (КТ) [27]. Спустя год после этого Г.Н. Хаунсфилдом впервые был описан метод ДЭКТ [28], который стал использоваться для изучения костно-мышечной системы в конце 70-х — начале 80-х гг. [29], но тогда его применение ограничивалось оценкой минеральной плотности костной ткани. Долгие годы ДЭКТ не имела широкого распространения в медицине из-за технологических ограничений, и только в 2006 г. впервые была применена единая система КТ с двумя источниками энергии и с двумя детекторами, которая является в настоящее время наиболее распространенной и используемой [30]. Впервые же ДЭКТ для диагностики тофусной подагры была применена в 2008 г. [31], а уже с 2010 г. используется как один из методов диагностики этого заболевания [32]. Однако до настоящего времени данных о возможности рутинного применения ДЭКТ в клинической практике весьма мало. По результатам исследования, проведенного на базе ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2023 г., нами был проанализирован собственный опыт применения метода у пациентов с недифференцированным артритом, высоко подозрительным в отношении подагры, но с отрицательным результатом исследования синовиальной жидкости на кристаллы МУН. Мы наблюдали

20 пациентов, которым с диагностической целью была выполнена ДЭКТ. 13 пациентам с недифференцированным артритом была проведена ДЭКТ периферических суставов с целью диагностики подагры; 7 пациентам с установленным диагнозом подагры (на основании классификационных критериев подагры Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2015 г.) — для уточнения генеза поражения осевых суставов и позвоночника. С помощью ДЭКТ у 7 (54%) из 13 пациентов с недифференцированным артритом выявлены депозиты кристаллов МУН, что позволило верифицировать у них диагноз подагрического артрита. Во второй выборке у 6 (85%) из 7 пациентов выявлены признаки отложения МУН в осевых суставах и позвоночнике по ДЭКТ, что объяснило генез имеющихся жалоб и позволило поставить этим пациентам диагноз аксиальной подагры.

Не стояло на месте и лечение подагры. Прорывом, полностью изменившим прогноз заболевания, был синтез Роландом К. Робинсом (1926–1992) аллопуринола. Полученная молекула в ряду других была изучена совместно в лаборатории Гертрудой Белл Элайон (1918–1999) и Джорджем Хитчингсом (1905–1998) в 1956 г. в рамках глобальной работы, направленной на поиск противоопухолевых агентов и средств, усиливающих их действие. Ни в том, ни в другом препарат не преуспел, в отличие от доказанного впоследствии блестящего уратснижающего эффекта, благодаря которому с 1966 г. он используется в качестве основного лекарственного средства для снижения сывороточного уровня МК. Гертруда Белл Элайон и Джордж Хитчингс совместно с Джеймсом Уайтом Блеком (1924–2010) в 1988 г. получили Нобелевскую премию по физиологии и медицине «За открытие важных принципов

лекарственной терапии». К этому времени, начиная с 50-х и до 60-х годов прошлого века, были последовательно зарегистрированы несколько препаратов, обладающих урикозурическим действием (пробенецид, сульфипиразон и бензбромарон), что также увеличило возможности терапии подагры.

История заболевания, безусловно, на этом не заканчивается. Последние десятилетия ознаменовались новыми открытиями в изучении генетических аспектов развития подагры, механизмов возникновения и купирования приступов артрита, открытием новых лекарственных препаратов и внедрением их в практику. Однако сегодня подагру можно назвать тем заболеванием, которое до сих пор связано с нашей историей. Невозможно даже предположить, как повлияло наличие подагры на судьбу, способности и мировоззрение таких людей, как Людвиг ван Бетховен, Исаак Ньютон, Петр I, Лев Николаевич Толстой, Уинстон Черчилль, Владимир Вольфович Жириновский и многих других известных личностей современности, и как это отразилось на нашей общей истории.

*Статья подготовлена в рамках фундаментального научного исследования по теме № 1021051403074-2.*

#### Прозрачность исследования

*Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

*Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.*

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rothschild BM, Tanke D, Carpenter K. Tyrannosaurs suffered from gout. *Nature*. 1997;387(6631):357. doi: 10.1038/387357a0
- Kratzer JT, Lanaspá MA, Murphy MN, Cicerchi C, Graves CL, Tipton PA, et al. Evolutionary history and metabolic insights of ancient mammalian uricases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(10):3763–3768. doi: 10.1073/pnas.1320393111
- Wu XW, Muzny DM, Lee CC, Caskey CT. Two independent mutational events in the loss of urate oxidase during hominoid evolution. *J Mol Evol*. 1992;34(1):78–84. doi: 10.1007/BF00163854
- Johnson RJ, Andrews P, Benner SA, Oliver W, Theodore E. Woodward award. The evolution of obesity: Insights from the mid-Miocene. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2010;121:295–308.
- Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: A hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1981;78(11):6858–6862. doi: 10.1073/pnas.78.11.6858
- Schwartz SA. Disease of distinction. *Explore (NY)*. 2006;2(6):515–519. doi: 10.1016/j.explore.2006.08.007
- Leatherwood C, Panush RS. Did King Herod suffer from a rheumatic disease? *Clin Rheumatol*. 2017;36(4):741–744. doi: 10.1007/s10067-017-3583-z
- Pinals RS. The tale of a city saved by gout and a letter from Jesus. *J Clin Rheum*. 2008;14(4):247–248. doi: 10.1097/rhu.0b013e318181b4ad
- Pinals RS, Schlesinger N. Did Michelangelo have gout? *J Clin Rheumatol*. 2015;21(7):364–367. doi: 10.1097/RHU.0000000000000301
- Fornaciari G, Giuffra V. The “gout of the Medici”: Making the modern diagnosis using paleopathology. *Gene*. 2013;528(1):46–50. doi: 10.1016/j.gene.2013.04.056
- Verlaan JJ, Oner FC, Maat GJ. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in ancient clergymen. *Eur Spine J*. 2007;16(8):1129–1135. doi: 10.1007/s00586-007-0342-x.
- Littlejohn GO, Hall S. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis and new bone formation in male gouty subjects. A radiologic study. *Rheumatol Int*. 1982;2(2):83–86. doi: 10.1007/BF00541250
- Bianucci R, Perciaccante A, Appenzeller O. “From father to son”: Early onset gout in Guidobaldo I da Montefeltro, Duke of Urbino (1472–1508). *Eur J Internal Med*. 2016;36:e28–e30. doi: 10.1016/j.ejim.2016.07.018
- Liu YF, Wang HH, Geng YH, Han L, Tu SH, Chen JS, et al. Uncovering the potential mechanisms and effects of hyperuricemia and its associated diseases on male reproduction. *Reprod Sci*. 2024 Feb 20. doi: 10.1007/s43032-024-01453-7
- Dittmar JM, Mitchell PD, Jones PM, Mulder B, Inskip SA, Cessford C, et al. Gout and ‘Podagra’ in medieval Cambridge, England. *Int J Paleopathol*. 2021;33:170–181. doi: 10.1016/j.ijpp.2021.04.007
- Tabatabaei SM, Tabatabaei SM, Zamani MM, Sabetkish N, Roshani F. Rhazes viewpoints about causes, diagnosis, treatment and prognosis of gout. *J Med Ethics Hist Med*. 2012;(5):3.
- Hartung EF. History of the use of colchicum and related medicaments in gout: With suggestions for further research. *Ann Rheum Dis*. 1954;13:190–200.
- Pillinger MH, Rosenthal P, Abeles AM. Hyperuricemia and gout: New insights into pathogenesis and treatment. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2007;65(3):215–221.
- Насонова ВА, Захарова ММ, Барскова ВГ, Каратеев АЕ, Федорова АА, Якунина ИА, и др. Выявление кристаллов моноурата натрия в биоптатах слизистой оболочки желудка

- у больных подагрой. *Терапевтический архив*. 2004;79(6):47–51. [Nasonova VA, Zakharova MM, Barskova VG, Karateev AE, Fedorova AA, Yakunina IA, et al. Detection of sodium monourate crystals in biopsies of gastric mucosa in gout patients. *Терапевтический архив*. 2004;79(6):47–51. (In Russ.)].
20. Sydenham T. The works of Thomas Sydenham, MD translated by R.G. Latham. Vol. II. London:Sydenham Society;1848.
  21. Nuki G. Treatment of crystal arthropathy – History and advances. *Rheum Dis Clin North Am*. 2006;32(2):333–357,vi. doi: 10.1016/j.rdc.2006.03.003
  22. Buchanan WW, Kean WF. William Heberden the elder (1710–1801): The compleat physician and sometime rheumatologist. *Clin Rheumatol*. 1987;6(2):251–263. doi: 10.1007/BF02201032
  23. Nerlekar N, Beale A, Harper RW. Colchicine – A short history of an ancient drug. *Med J Aust*. 2014;201(11):687–688.
  24. Garrod AB. The nature and treatment of gout and rheumatic gout. London:Walton and Maberly;1859.
  25. Storey GD. Alfred Baring Garrod (1819–1907). *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40(10):1189–1190. doi: 10.1093/rheumatology/40.10.1189
  26. Brill JM, McCarty DJ. “Studies on the nature of gouty tophi” by Max Freudweiler, 1899. (An inflammatory response to injected sodium urate, 1899). AN abridged translation, with comments. *Ann Intern Med*. 1964;60:486–505. doi: 10.7326/0003-4819-60-3-486
  27. Ambrose J, Hounsfield G. Computerized transverse axial tomography. *Br J Radiol*. 1973;46(542):148–149.
  28. Hounsfield GN. Computerized transverse axial scanning (tomography). 1. Description of system. *Br J Radiol*. 1973;46(552):1016–1022. doi: 10.1259/0007-1285-46-552-1016
  29. Genant HK, Boyd D. Quantitative bone mineral analysis using dual energy computed tomography. *Invest Radiol*. 1977;12(6):545–551. doi: 10.1097/00004424-197711000-00015
  30. Flohr TG, McCollough CH, Bruder H, Petersilka M, Gruber K, Süß C, et al. First performance evaluation of a dual-source CT (DSCT) system. *Eur Radiol*. 2006;16(2):256–268. doi: 10.1007/s00330-005-2919-2
  31. Choi HK, Al-Arfaj AM, Eftekhari A, Munk PL, Shojania K, Reid G, et al. Dual energy computed tomography in tophaceous gout. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(10):1609–1612. doi: 10.1136/ard.2008.099713
  32. Nicolaou S, Yong-Hing CJ, Galea-Soler S, Hou DJ, Louis L, Munk P. Dual-energy CT as a potential new diagnostic tool in the management of gout in the acute setting. *Am J Roentgenol*. 2010;194(4):1072–1078. doi: 10.2214/AJR.09.2428

**Елисеев М.С.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1191-5831>

**Кузьмина Я.И.** ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6138-9736>

**Насонов Е.Л.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>